

Галина Фадеенко: «Сегодня печени отводится центральная роль в развитии болезней метаболизма»

Распространенность таких «болезней цивилизации», как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в развитых странах мира давно приобрела угрожающий характер неинфекционной эпидемии. Универсальным и ключевым звеном их патогенеза являются разнообразные нарушения обмена веществ, в первую очередь липидов и углеводов. Несбалансированное питание, постоянные стрессы и низкая физическая активность способствуют возникновению нарушений в работе метаболически активных органов, прежде всего печени. Именно этому органу принадлежит ведущая роль в регуляции метаболизма липидов и поддержании физиологического уровня глюкозы в крови. Поэтому нарушения функции печени закономерно приводят к развитию метаболических расстройств, а метаболические заболевания, в свою очередь, обязательно усугубляют течение структурно-функциональной патологии печени любой этиологии. Таким образом, между нарушениями функции печени и метаболическими расстройствами существует сложная двунаправленная взаимосвязь – каждое из них может быть как причиной, так и следствием другого. Изучение роли печени в генезе таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия, гипергликемия и других, приводящих к формированию эндотелиальной дисфункции и поддерживающих субклиническое воспаление, позволило ученым глубже исследовать внутренний механизм формирования болезней метаболизма и их фатальных осложнений.

О роли нарушений структурно-функционального состояния печени в развитии и прогрессировании болезней метаболизма, а также о возможностях фармакотерапевтического влияния на это важнейшее звено их этиопатогенеза мы беседовали с авторитетным отечественным ученым и экспертом в области внутренней медицины – директором Государственного учреждения (ГУ) «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины», доктором медицинских наук, профессором Галиной Дмитриевной Фадеенко.



Г.Д. Фадеенко

? Уважаемая Галина Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, об основных причинах возникновения метаболических расстройств и об участии печени в процессах обмена веществ.

– Метаболизм – это сложный комплекс различных биохимических и энергетических процессов, которые обеспечивают нормальную жизнедеятельность организма.

Патогенетической основой нарушения метаболизма является изменение взаимодействия веществ, которые участвуют в процессах обмена, их избыток или недостаток, нарушения реакций их превращения, которые приводят к накоплению различных промежуточных соединений и к образованию вредных для организма конечных продуктов обмена.

Основными причинами нарушения обмена веществ считаются несбалансированное, неполноценное питание, изменение функционирования эндокринных желез, недостаточная физическая активность и, конечно же, генетическая предрасположенность. Традиционно выделяют нарушения белкового, липидного, углеводного обмена, а также нарушения обмена витаминов и минералов – однако это весьма условное деление, поскольку все метаболические процессы тесно взаимосвязаны между собой и влияют друг на друга. Данное обстоятельство, разумеется, обязательно следует учитывать при ведении пациентов с метаболическими нарушениями.

Сегодня печени отводится центральная роль в развитии болезней метаболизма. Это обусловлено ее прямым участием во всех видах обмена веществ. Так, именно печень играет ведущую роль в поддержании физиологической концентрации глюкозы в крови посредством глюконеогенеза, синтеза гликогена, его депонирования и расщепления. То же самое можно сказать и о роли печени в регуляции обмена липидов – именно в этом органе происходят процессы окисления жирных кислот, синтеза триглицеридов и фосфолипидов, а также холестерина и транспортных форм липопротеинов. Кроме того, в печени синтезируются желчные кислоты, при дефиците которых переваривание жиров практически не происходит. Одной из основных функций печени считается участие в синтезе белков – как белков плазмы крови (фибриногена, альбуминов, α - и β -глобулинов и др.), так и собственных белков. Именно в печени происходят процессы детоксикации различных метаболитов, ксенобиотиков и лекарственных веществ. Таким образом, печень является центральным органом метаболизма, где создается единый обменный энергетический пул практически для всех классов веществ.

? Каковы современные представления о роли печени в патогенезе болезней метаболизма, которые сегодня столь распространены?

– К числу метаболических нарушений и заболеваний сегодня относят атеросклероз и различные его клинические проявления (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения сосудистого генеза), ожирение, СД 2 типа, а также НАЖБП. Все эти заболевания имеют общие механизмы развития, ключевым из которых является нарушение метаболизма холестерина в печени. Проведенные в последние годы исследования показали, что повышение содержания холестерина липопротеинов атерогенных фракций опосредовано оксидативным стрессом, приводящим к нарушению функционирования эндоплазматического ретикула гепатоцитов, который контролирует биосинтез холестерина и липидов. Кроме того, недавние экспериментальные исследования продемонстрировали, что именно гиперхолестеринемия и ретикулярные дистресс-реакции являются главными факторами патогенеза развития вышеперечисленных болезней метаболизма, а также некоторых нейродегенеративных заболеваний, заболеваний почек и бесплодия.

Говоря о роли печени в патогенезе метаболических заболеваний, нельзя не упомянуть о том факте, что метаболические процессы в гепатоцитах осуществляются в тесной связи с функционированием кишечного микробиома, который сегодня рассматривается как самостоятельный метаболически активный орган. По сути, печень и кишечник создают единую систему метаболизма организма, в которой изменение структуры и функции обоих органов неразрывно связаны между собой и оказывают взаимное влияние. Эту взаимосвязь можно четко проследить на примере ССЗ. Поступающий в кишечник химус с высоким содержанием L-карнитина и фосфатидилхолина метаболизируется в нем в холин. Последний преобразуется кишечной микробиотой в триметиламин, который окисляется ферментами печени до триметиламина оксида. Именно триметиламина оксид в настоящее время рассматривается как важный триггерный фактор развития атеросклеротического поражения сосудов, а его высокий уровень в крови коррелирует с повышенным риском ССЗ. Кроме того, доказано, что изменение состава кишечного микробиома, обусловленное несбалансированным рационом, может приводить к транслокации бактерий и избыточному поступлению продуктов их жизнедеятельности в системный кровоток, что способствует системному воспалению,

развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и ССЗ. Эти новые научные данные, полученные в последние годы, дают все основания рассматривать сочетанное нарушение метаболических функций печени и кишечного микробиома в качестве главного патогенетического механизма развития атеросклероза и ССЗ.

На липидный и углеводный обмен также оказывает влияние ряд других факторов. Так, хорошо известно, что эти процессы регулируются тиреоидными гормонами: при тиреотоксикозе наблюдается повышение уровня глюкозы крови, а гипотиреоз сопровождается снижением продукции глюкозы, развитием атерогенной дислипидемии, а также возникновением и прогрессированием НАЖБП. Развитие хронического системного воспаления и формированию ИР способствуют избыточная масса тела и ожирение. У таких пациентов увеличение поступления в печень свободных жирных кислот, источником которых является висцеральная жировая ткань, приводит к резкой активации синтеза медиаторов воспаления (С-реактивного белка и фактора некроза опухоли) и развитию атерогенной дислипидемии. При этом накопление жира происходит также в нежировых тканях и органах (сосудах, мышцах, поджелудочной железе, ткани печени, эпикарде), вследствие чего снижается их чувствительность к инсулину. Исследования последних лет показали, что висцеральное ожирение является фактором риска развития обструктивного апноэ сна и внезапной коронарной смерти во сне.

Таким образом, с одной стороны, печень является органом-мишенью при метаболических заболеваниях, а с другой стороны – нарушения ее структурно-функционального состояния выступают ключевым фактором прогрессирования самих болезней метаболизма.

? Чем обусловлено пристальное внимание ученых и клиницистов к такому метаболическому заболеванию, как НАЖБП?

– Прежде всего это связано с тем, что в настоящее время в экономически развитых странах мира НАЖБП вышла на первое место по распространенности в структуре хронических заболеваний печени. Данные зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в США и Европе НАЖБП имеет место почти у трети взрослого населения. Согласно прогнозам, уже к 2030 г. НАЖБП станет наиболее частым показанием к трансплантации печени (С.Д. Вурне, G. Tagher, 2015). Однако в течение последнего десятилетия было выявлено, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается лишь заболеваемостью и смертностью, связанными непосредственно с патологией печени. Постоянно увеличивается массив доказательных данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП представляет собой мультисистемное заболевание, при котором помимо собственно печени поражаются и другие органы, а также нарушается нормальное функционирование целого ряда регуляторных

путей. Например, установлено, что НАЖБП значимо повышает риск возникновения СД 2 типа, ССЗ и их осложнений, хронической болезни почек, а также злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, молочной и предстательной желез. Хотя патологический процесс, развивающийся в печени при НАЖБП, первоначально нарушает структуру и функцию гепатоцитов, в конечном итоге приводя к формированию фиброза/цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы, большинство пациентов с НАЖБП умирают не от этих осложнений, а от ССЗ. Риск развития ССЗ и СД 2 типа повышается параллельно увеличению фоновой тяжести НАЖБП. Более того, долгосрочные проспективные исследования указывают на то, что НАЖБП является независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Поэтому сегодня мы можем рассматривать НАЖБП как центральное проявление нарушения процессов метаболизма, а ее ранее диагностирование и своевременное терапевтическое вмешательство – как основополагающие элементы первичной профилактики ССЗ и их осложнений.

? Почему же так происходит? Каковы механизмы развития ССЗ при НАЖБП?

– НАЖБП тесно связана с ИР, оксидативным стрессом и хроническим системным воспалением и включает широкий спектр заболеваний печени, варьирующих от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), течение которого зачастую осложняется развитием фиброза и цирроза печени. НАЖБП традиционно рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома, с которым она имеет несколько общих характеристик. Однако недавно полученные данные свидетельствуют, что взаимосвязь между НАЖБП и компонентами метаболического синдрома (в особенности, СД 2 типа, гипертензией и ССЗ) более сложна, чем считалось ранее: НАЖБП связана с повышением кардиоваскулярного риска независимо от широкого спектра факторов риска метаболического синдрома. В ходе ретроспективных и проспективных клинических исследований получены доказательства статистически стойкой ассоциации между НАЖБП и субклинической манифестацией атеросклероза (увеличенная толщина комплекса «интима–медиа», эндотелиальная дисфункция, повышенная артериальная жесткость, нарушение функции левого желудочка и кальцификация коронарных артерий). Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с НАСГ подвержены более высокому риску развития ССЗ, чем, например, лица со стеатозом печени. Это подчеркивает ту роль, которую играет хроническое воспаление в патогенезе атеросклероза у данной категории больных.

? А каковы возможные механизмы ассоциации гипотиреоза и НАЖБП?

– Согласно данным систематического обзора 11 клинических исследований (А. Eshraghian, А.Н. Jahromi, 2014), распространенность гипотиреоза в популяции пациентов с НАЖБП/НАСГ достаточно высока и составляет от 15,2 до 36,3%. Исследования показали, что чем больше у пациента выражена тиреоидная недостаточность, тем выше вероятность наличия НАЖБП, и тем быстрее она прогрессирует. Эта взаимосвязь подтверждена и в ходе нашего клинического исследования, проведенного на базе ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»: показано, что у пациентов с сочетанием НАЖБП и субклинического гипотиреоза индексы ИР и уровни аланин-аминотрансферазы были почти в 2 раза выше, чем у пациентов с изолированной НАЖБП.

? Расскажите, пожалуйста, о связи НАЖБП и СД 2 типа.

– Согласно данным клинических исследований, среди пациентов с СД 2 типа распространенность НАЖБП достоверно выше, чем среди лиц без данной патологии. НАЖБП выявляется практически у каждого пациента с сочетанием СД 2 типа и ожирения. У таких пациентов очень высок риск

прогрессирования заболевания печени. Однако риск развития СД 2 типа также тесно ассоциируется с наличием НАЖБП, степенью ее тяжести и осложнениями; при этом данная взаимосвязь отмечается независимо от уровней печеночных трансаминаз. С учетом этих данных в опубликованных в прошлом году рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) указывается, что у всех пациентов с НАЖБП (независимо от массы тела) необходимо проводить скрининг СД 2 типа, а у пациентов с СД 2 типа – обследование на наличие НАЖБП (независимо от уровней печеночных трансаминаз). Кроме того, поскольку сегодня СД 2 типа рассматривают как эквивалент существования у пациента клинически выраженного ССЗ, данная категория больных нуждается в регулярном кардиологическом обследовании и интенсивной профилактике кардиоваскулярных осложнений, основой которой по праву считаются модификация образа жизни и медикаментозная коррекция нарушений липидного и углеводного обмена.

Помимо НАЖБП, важно также отметить и значение в развитии СД 2 типа такого инфекционного заболевания, как вирусный гепатит С (ВГС). Сегодня получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что сочетание НАЖБП и ВГС играет ключевую роль в возникновении у таких пациентов СД 2 типа. В свою очередь, СД 2 типа оказывает крайне неблагоприятное влияние на клиническое течение этих заболеваний печени, что приводит к повышению риска смерти от всех причин, а также смерти от осложнений со стороны печени и сердечно-сосудистой системы. Так, в последние годы была подтверждена ключевая роль ВГС-ассоциированного стеатоза печени в развитии ИР и СД 2 типа (S. Ballestri et al., 2016). При этом распространенность стеатоза печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, значительно выше, чем в общей популяции, и составляет примерно 40-85% (K. Yasui et al., 2010). Инфицирование вирусом гепатита С повышает риск возникновения СД 2 типа в 2 раза по сравнению с таковым у лиц, инфицированных вирусом гепатита В и здоровых лиц (D.L. White et al., 2008). Результаты систематического анализа 9 исследований показали, что у пациентов с хроническим ВГС сопутствующий СД ассоциирован с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (Н.К. Dyal et al., 2016). Таким образом, тесная патогенетическая взаимосвязь между НАЖБП и ВГС на фоне СД 2 типа приводит к быстрому прогрессированию поражения печени с возникновением органоспецифических осложнений, а также существенно повышает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы из-за активного развития атеросклероза.

? Можно ли достигнуть восстановления структуры и метаболических функций печени, а также замедления темпов прогрессирования НАЖБП?

– Безусловно, это возможно при условии активного терапевтического вмешательства – как немедикаментозного, так и медикаментозного – на ранних стадиях заболевания. Основой лечения НАЖБП является прежде всего модификация образа жизни, подразумевающая строгое соблюдение принципов здорового питания и регулярное выполнение физических упражнений. У пациентов с повышенным риском развития фиброза печени уже на ранних стадиях НАЖБП целесообразна медикаментозная терапия, при этом с учетом исходно нарушенных метаболических функций печени используемые лекарственные средства должны характеризоваться высоким профилем безопасности. В этой связи особый интерес вызывают возможности применения у пациентов с НАЖБП такого известного гепатопротектора, как адеметионин. Он синтезируется в организме из аминокислоты метионина, поступающей с пищей. Адеметионин содержится во всех средах организма (в наибольшей концентрации – в печени и мозге) и играет ключевую роль в метаболических процессах посредством участия в реакциях трансметилирования, транссульфатирования и трансаминирования. Нарушения метаболизма адеметионина и его дефицит имеют место при целом ряде

заболеваний и прежде всего – при патологии печени (в том числе – при НАЖБП) и метаболических расстройствах, что обосновывает целесообразность экзогенной компенсации его дефицита. Адеметионин известен своим холеретическим и холекинетическим эффектами, выраженными детоксикационными и антидепрессивными свойствами. Он играет важную роль в обеспечении регенерации гепатоцитов, оказывает антиоксидантное и антифиброзирующее действие. Введение адеметионина в виде лекарственного препарата с одной стороны восполняет дефицит эндогенного адеметионина, а с другой – стимулирует его выработку в организме. Подтверждено, что метаболизм экзогенного адеметионина происходит по тому же пути, что и эндогенного, поэтому он характеризуется высоким профилем безопасности и может применяться достаточно длительное время. При НАЖБП особенно востребована способность адеметионина повышать уровень глутатиона – мощного антиоксиданта, играющего важнейшую роль в реализации детоксикационной функции печени. Адеметионин препятствует развитию стеатоза печени и уменьшает его выраженность у пациентов с НАЖБП, в том числе – у больных с ожирением. У пациентов с СД назначение адеметионина в комплексном лечении оказывает положительное воздействие на клиническую картину диабетической энцефало- и ангиопатии. Лечение адеметионином является курсовым; в условиях стационара препарат, как правило, сначала вводится парентерально, а затем осуществляется переход на прием таблетированной формы. С учетом сегодняшних экономических реалий немаловажное значение для пациентов с болезнями метаболизма, которые обычно получают длительное лечение несколькими лекарственными средствами, приобретает стоимость фармакотерапии. В этой связи откровенно отметить, что совсем недавно в распоряжении практикующих врачей Украины появился отечественный препарат адеметионина – Гепаметион® производства корпорации «Артериум». На сегодняшний день он доступен в форме для парентерального применения.

? Подытоживая все вышесказанное, какие практические уроки должны вынести практикующие врачи из имеющихся сегодня новых научных данных о роли печени в развитии болезней метаболизма?

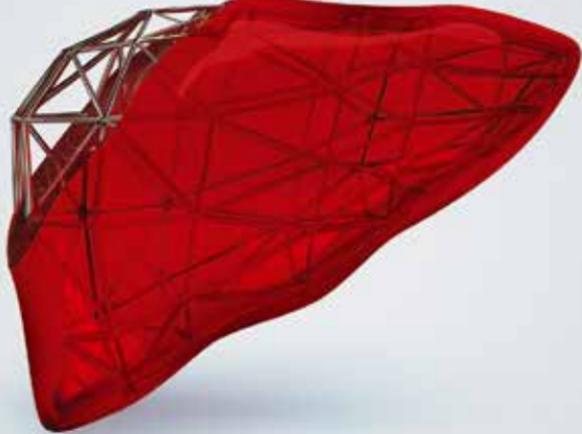
– Необходимо четко понимать, что печень, с одной стороны, представляет собой орган-мишень, ткань которого неизбежно поражается в результате нарушений метаболизма, а с другой стороны – именно она является ключевым «участником» патогенеза самих метаболических заболеваний и тем его звеном, на которое мы можем и должны эффективно воздействовать. Улучшение структурного состояния печени, коррекция ее нарушенных метаболических функций сегодня являются важнейшими элементами комплексного ведения пациентов с болезнями метаболизма. Ранее бытовавшее представление о стеатозе печени и НАСГ как о «безобидных и относительно доброкачественных» состояниях безвозвратно ушло в прошлое. Сегодня каждому пациенту, у которого диагностирована НАЖБП в любой стадии, должно быть проведено полноценное лабораторно-инструментальное обследование с целью активного выявления ССЗ, СД 2 типа и дисфункции щитовидной железы. В свою очередь, у каждого пациента с диагностированным ССЗ, СД 2 типа, ожирением, дисфункцией щитовидной железы следует прицельно выявлять НАЖБП.

Специфические изменения образа жизни (соблюдение рекомендаций по питанию, регулярное выполнение физических упражнений, лечение сопутствующих заболеваний) и активные фармако-терапевтические вмешательства (применение инсулиносенситайзеров, антиоксидантов, гепатопротекторов) способны предотвратить развитие будущих атеросклеротических осложнений у пациентов с НАЖБП на ранних стадиях, снизить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность, а также замедлить темпы прогрессирования самого заболевания печени.

Подготовила Елена Терещенко

ГЕПАМЕТІОН®

ademetionine



ПРОГНОЗОВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

- Є ключовою ланкою в реакціях детоксикації в печінці¹
- Стимулює регенерацію клітин та проліферацію гепатоцитів¹
- Має антиоксидантну дію¹

ГЕПАМЕТІОН®

ademetionine

ліофілізат 400 мг №5

Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: діюча речовина: S-аденозил-L-метіонін 1,4 бутандисульфат у перерахуванні на адеметіонін катіон — 400 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізін, натрію гідроксид, воду для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. Депресивні синдроми. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спрощений гомоцистиновий та/або гіпергомоцистемію (наприклад недостатність цистатіонін бета-синтази, дефект метаболізму аланіну В₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньовенне введення необхідно проводити дуже повільно. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не повинна перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижнів при лікуванні захворювань печінки. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально. Ліофілізований порошок необхідно розчинити в спеціальному розчиннику, що додається безпосередньо перед застосуванням. Препарат можна вводити у вигляді внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, нудота, блювотиння. З боку шкіри і підшкірної клітковини: гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції, реакції у місці введення, алергічні шкірні реакції (наприклад висипання, свербіж, кропив'янка, еритема). З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: артралгії, м'язові судороги.

1. Н.В. Харченко. Адеметіонін та його роль в антиоксидантному захисті при хронічних дифузних захворюваннях печінки. — Здоров'я України, тематичний № 2, травень 2014. Інформація наведена у скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського 139, РП №УА/15978/01/01 від 12.05.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

